Cancer du testicule

Une prise en charge dans le respect des règles entraîne une guérison dans 90 à 95 % des cas

Nicole Berger*, Jean-Pierre Droz**

Les tumeurs germinales du testicule sont des tumeurs rares mais importantes, car elles guérissent dans 90 à 95 % des cas.[1,2] Il est prouvé qu'une prise en charge non conforme entraîne une perte de chance pour celui qui est atteint. Cette maladie concerne des hommes jeunes (de la puberté à l'âge de 45 ans), elle a donc un impact non seulement sur eux-mêmes mais aussi sur le conjoint, les enfants et l'activité socioprofessionnelle d'une famille entière.

Les tumeurs germinales sont appelées ainsi car elles concernent la transformation maligne de la cellule germinale du tube séminifère du testicule qui se différencie normalement pour aboutir au spermatozoïde. On verra au chapitre de l'anatomie pathologique que les tumeurs germinales résument quasiment la question du cancer du testicule. La cellule germinale primordiale prend naissance dans le sinus endodermique (partie de la vésicule vitelline qui participe à la plaque embryonnaire). Elle est commune avec la cellule souche primordiale hématopoïétique. Ensuite, elles se dissocient et la cellule germinale primordiale migre à travers le thorax et l'abdomen en suivant la ligne médiane. Elle se localise ensuite dans les crêtes génitales, issues du mésonéphros qui vont constituer les autres structures du testicule.

RARE, MAIS UNE INCIDENCE QUI AUGMENTE

Les tumeurs germinales du testicule sont rares, leur incidence est de 4 à 6/100 000 hommes en Europe occidentale.[1,2] Leur incidence augmente, elle est plus élevée dans les pays industrialisés, très faible en Afrique et en Asie (< 2/100 000 hommes). Il n'y a pas de cause connue. Toutefois, l'incidence est augmentée (× 10 environ) chez les patients qui ont eu une cryptorchidie. L'augmentation d'incidence pourrait être liée à des facteurs environnementaux (entre autres, les perturbateurs endocriniens, molécules à structure polycyclique

---

* Service d'anatomie pathologique, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex.
** Département de cancérologie médicale, centre Léon-Bérard, 69373 Lyon Cedex 08. Courriel : berger.nicole@gmail.com ; jpdroz@wanadoo.fr

qui ont une affinité forte pour les récepteurs androgéniques et de ce fait une activité anti-androgène ; ils sont aussi à l'origine de troubles de fertilité). Il y a environ 1 % de cas familiaux, mais aucun gène de prédisposition n'a été mis en évidence. Actuellement, un consortium européen étudie ce problème. Toutefois, l'incidence du cancer du testicule est légèrement augmentée (× 1,5) chez les fils et les frères des patients qui ont eu une tumeur germinale du testicule.

Le pic de fréquence est situé entre la puberté et 45 ans, différente pour les séminomes et les non-séminomes. Il existe toutefois des formes de l'enfant survenant avant 7 ans et des tumeurs des hommes de plus de 50 ans (lymphomes et tumeurs à cellules de Leydig). Il faut enfin mentionner qu'existent d'autres tumeurs germinales. Les tumeurs germinales médiastinales représentent 5 % des tumeurs germinales de l'homme adulte. Les tumeurs germinales rétropéritonéales primitives sont identiques aux tumeurs germinales du testicule, mais sont liées à une involution de la tumeur.

Les tumeurs germinales de l'ovaire, qui représentent 5 % environ de toutes les tumeurs de l'ovaire, sont assez proches de leur contrepartie d'origine testiculaire. Enfin, les tumeurs germinales cérébrales primitives ont une prise en charge complètement spécifique, qui fait qu'elles ne sont pas envisagées ici.

NOUVELLE CONCEPTION PATHOGÉNIQUE

Les tumeurs germinales testiculaires postpubertaires ont une anomalie génétique commune constante, un isochromosome i(12p) qui n'est pas retrouvé dans les tumeurs testiculaires prépubertaires. Dans la conception pathogénique actuelle, le précurseur commun à toutes les tumeurs germinales testiculaires postpubertaires est la néoplasie germinale intratubulaire dont l'évolution invasive se fait toujours vers le séminome.[3, 4] Le séminome serait une tumeur totipotente pouvant soit rester à l'état pur, soit évoluer dans le sens embryonnaire (carcinome embryonnaire) ou extra-embryonnaire, le tératome étant le stade ultime de maturation des tumeurs germinales.[4] À l'appui de cette conception pathogénique, il a été récemment identifié un groupe de « séminomes » exprimant les cytokératines.[5] Cette expression aberrante traduirait une progression de ces tumeurs séminomateuses en carcinome embryonnaire et autres tumeurs germinales non séminomateuses. Si la majorité des séminomes restent à l'état pur, un très petit nombre d'entre eux seraient une étape intermédiaire vers les tumeurs germinales non séminomateuses. Ces tumeurs ont un profil moléculaire différent du séminome pur,[6] expliquant leur phénotype immunohistochimique différent, alors que l'aspect morphologique reste identique. De telles tumeurs, encore en cours d'identification, ne doivent pas être méconnues, car elles possèdent une évolution inhabituellement agressive. On doit donc recommander une recherche immunohistochimique systématique de l'expression des cytokératines dans les séminomes, particulièrement s'il s'agit de tumeurs très nécrotiques et pauvres en infiltrats lymphocytaires.

La cause des tumeurs germinales du testicule n'est pas connue ; néanmoins, des recherches récentes orientent vers une origine qui pourrait être commune à celle de certains troubles de la fertilité pour une part d'entre elles. En effet, il y a un lien épidémiologique entre infertilité masculine et tumeurs germinales. Récemment, on a même décrit un modèle de transmission d'une infertilité chez la souris obtenue par un perturbateur endocrinien (un phtalate, molécule polycyclique ayant une activité pesticide), à la troisième et la quatrième génération : il s'agit de la transmission génétique d'un phénomène épigénétique.[7] Beaucoup d'arguments plaident en faveur du rôle des perturbateurs endocriniens dans la genèse des tumeurs germinales. Tout cela doit conduire à une extrême vigilance dans l'analyse histologique des biopsies en cas d'infertilité et à la recherche de signes de néoplasie intratubulaire.[4]

QUELQUES PIÈGES À ÉVITER

Un sentiment est très répandu : les tumeurs germinales du testicule sont diagnostiquées grâce aux marqueurs et la chimiothérapie en a changé le pronostic, de telle manière qu'elles guérissent facilement. Rien n'est plus faux. S'il est vrai que l'introduction du cisplatine en chimiothérapie a changé le pronostic des tumeurs germinales du testicule,[1] il existe des pièges qui peuvent rendre moins bons les résultats de la thérapeutique. S'il est exact que le diagnostic des composantes de tumeur germinale non séminomateuse n'a pas de valeur pronostique (contrairement à ce qui était pensé il y a 30 ans), il est important de reconnaître certaines composantes telles que le tératome, car il permet de prévoir, par exemple, l'indication d'une chirurgie rétropéritonéale après chimiothérapie. L'un des points essentiels dans le diagnostic d'une tumeur de stade localisé au testicule est de reconnaître une composante de carcinome embryonnaire prédominante, mais surtout l'existence d'emboles des petits vaisseaux intratesticulaires, car ils représentent le risque le plus grand d'atteinte extratesticulaire infraclinique, cela pouvant justifier une chimiothérapie adjuvante après orchidectomie, ou au moins une surveillance accrue.

Le séminome peut être un faux ami s'il s'accompagne d'une élévation de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) ou de l'alpha-fœtoprotéine (AFP). L'élévation de l'hCG est banale lorsqu'elle est produite par des cellules syncytiotrophoblastiques isolées, elle ne change pas le diagnostic de séminome, à la condition de ne pas être produite par un vrai choriocarcinome de très petit volume, et d'être produite par des cellules syncytiotrophoblastiques isolées. La présence de cellules cytotrophoblastiques au sein d'un séminome (confirmé par immunohistochimie) doit rendre circonspect.[8] De même, la persistance d'une élévation de l'AFP au cours de ce qui apparaît comme un séminome doit conduire à être très rigoureux : on doit d'abord éliminer une « élévation familiale d'AFP » (anomalie bénigne complètement méconnue),[9] puis on doit rechercher en immunohistochimie une fixation de l'AFP (très rare) mais surtout de cytokératines.[5]

Un piège fréquent réside dans l'interprétation des lésions résiduelles après chimiothérapie. L'obtention d'une réponse complète signifie que l'on a fait une exérèse chirurgicale complète, ce qui est une condition essentielle de la guérison. Ensuite, il faut reconnaître les lésions résiduelles « non actives » qui sont le témoin de la chimiosensibilité : ce sont la nécrose, la fibrose, le tératome mature et le tératome immature. Ce dernier n'est absolument pas le témoin d'une sensibilité médiocre à la chimiothérapie, mais simplement le témoin d'une différenciation, phénomène physiologique dans ces tumeurs. La « transformation cancéreuse » en tumeur non germinale au sein d'un tératome en est l'expression extrême. Les lésions résiduelles « actives » sont en général constituées de carcinome embryonnaire, mais d'autres composantes sont parfois rencontrées, comme la composante vitelline, tout particulièrement sa forme hépatoïde.[10] Tout cela témoigne d'une résistance à la chimiothérapie, toujours de très mauvais pronostic. La situation est la même en cas de rechute tardive (après 5 ans) ;[11] très chimiorésistante, la tumeur est de ce fait candidate à une chirurgie radicale : on trouve en général un carcinome embryonnaire pur, une tumeur vitelline plutôt hépatoïde, un tératome cancérisé (souvent de nature endodermique ou neuro-ectodermique) et parfois un simple tératome mature (*growing teratoma*) bénin.

Le plan habituel d'étude des tumeurs germinales du testicule consiste à présenter les éléments de diagnostic puis à traiter séparément des séminomes et des tumeurs non séminomateuses. Nous avons choisi de proposer un plan différent. En effet, la problématique est très proche entre les types histologiques suivant que l'on a affaire à une forme localisée ou une forme étendue ou avancée (présence de ganglions loco-régionaux, c'est-à-dire lombo-aortiques, ou de métastases). Nous avons donc envisagé dans un chapitre particulier le cas des formes localisées quelle que soit l'histologie, puis la chimiothérapie des deux types tumoraux et enfin la chirurgie après chimiothérapie dans les tumeurs non séminomateuses et les séminomes avancés. En effet, la stratégie est toujours basée sur la chimiothérapie suivie d'une exérèse des lésions résiduelles. Nous indiquons quelques références d'articles[12-16] et de sites Internet français et américains[17-19] donnant les recommandations actuelles de prise en charge des tumeurs germinales du testicule. ■

RÉFÉRENCES

1. **Bosl GJ, Motzer RJ.** Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;24;337:242-53.
2. **Bosl G, Sheinfeld J, Bajorin D, Motzer R, Chaganti R.** Cancer of the testis. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 2001:1491-518.
3. **Reuter VE.** Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol 2005;18:51-60.
4. **Oosterhuis JW, Looijenga LH.** Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. Nat Rev Cancer 2005;5:210-22.
5. **Cossu-Rocca P, Jones TD, Roth LM, et al.** Cytokeratin and CD30 expression in dysgerminoma. Hum Pathol 2006;37:1015-21.
6. **Hofer MD, Browne TJ, He L, Skotheim RI, Lothe RA, Rubin MA.** Identification of two molecular groups of seminomas by using expression and tissue microarrays. Clin Cancer Res 2005;11:5722-9.
7. **Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK.** Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science 2005;308:1466-9.
8. **Ulbright TM, Young RH, Scully RE.** Trophoblastic tumors of the testis other than classic choriocarcinoma: "monophasic" choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor: a report oftwo cases. Am J Surg Pathol 1997;21:282-8.
9. **Flechon A, Droz JP.** Hereditary persistence of alpha-fetoprotein in testis disease. J Urol 2001;165:2004.
10. **Moran C, Suster S.** Hepatoid yolk sac tumors of the mediastinum: a clinicopathologic and immunohistochemical Study of four cases. Am J Surg Pathol 1997; 21:1210-4.
11. **George DW, Foster RS, Hromas RA, Einhorn LH.** Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol 2003;21:113-22.
12. **Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al.** European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377-99.
13. **Mottet N, Avances C, Bastide C, et al.** Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Tumeurs du testicule. Prog Urol 2004;14:891-901.
14. **Culine S.** Sous-comité « Organes génitaux externes » du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Prise en charge des tumeurs germinales non séminomateuses après orchidectomie. Prog Urol 2004;14:1112-8.
15. **Huddart RA, Purkalne G.** ESMO Guidelines task force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of mixed or non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT).Ann Oncol 2005;16:i37-9.
16. **European Society of Medical Oncology**. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of testicular seminoma. Ann Oncol 2001;12:1217-8.
17. National Comprehensive Cancer network : **http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf**
18. National Cancer Institute : **http://www.nci.nih.gov/cancertopics/types/testicular/**
19. Association française d'urologie : **http://www.urofrance.org/**